伏立康唑联合低剂量维奈克拉及阿扎胞苷治疗老年急性髓系白血病疗效及安全性

李志远[1]，卞铁荣[2]，刘 倩[1]，马 涛[1]，郭渠莲[1]，邢宏运[1]*
（1. 西南医科大学附属医院血液内科，四川泸州 646000；2. 西南医科大学附属医院医学分子实验中心，四川泸州 646000）

摘要：目的 分析伏立康唑联合低剂量维奈克拉阿扎胞苷方案治疗老年急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）的效果。**方法** 收集西南医科大学附属医院 2021 年 6 月至 2023 年 6 月住院治疗的老年 AML 患者的临床资料，所有患者完成 4 个周期的维奈克拉联合阿扎胞苷治疗，对比不同治疗方案的效果及安全性。**结果** 最终共纳入 45 例患者，其中 12 例采用标准剂量维奈克拉＋阿扎胞苷治疗，33 例采用低剂量维奈克拉＋阿扎胞苷＋伏立康唑治疗。在低剂量组中，24 例（72.7%）患者治疗后被评估为完全缓解（complete remission，CR）或 CR 伴血液学不完全恢复（complete remission with incomplete count recovery，CRi），19 例（57.6%）患者获得微小残留病灶（minimal residual lesion，MRD）阴性缓解。在标准剂量组中，10 例（83.3%）患者被评估为 CR/CRi，3 例（25.0%）患者获得 MRD 阴性缓解。此外，观察到伴有 *SRSF2*、*BCOR*、*NPM1* 或 *IDH1/2* 基因突变的患者对治疗较敏感。低剂量组粒细胞缺乏、血小板减少、转氨酶升高、电解质紊乱、贫血、低蛋白血症以及感染发生率均高于标准剂量组。标准剂量组平均总生存期（overall survival，OS）、中位 OS 均长于低剂量组。**结论** 使用低剂量维奈克拉联合阿扎胞苷方案治疗老年 AML 时，联合伏立康唑进行抗真菌治疗可使维奈克拉达有效血浆药物浓度，且并未增加 CR/CRi 率，但该方案治疗相关不良反应较标准给药方案增加，并且 OS 缩短。

关键词：维奈克拉；急性髓性白血病；阿扎胞苷；伏立康唑
中图分类号：R96；R733.71 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)03-0284-007
引用：李志远, 卞铁荣, 刘倩, 等. 伏立康唑联合低剂量维奈克拉及阿扎胞苷治疗老年急性髓系白血病疗效及安全性[J]. 世界临床药物, 2025, 46(3): 284-290. DOI：10.13683/j.wph.2025.03.013

Efficacy and safety of low-dose venetoclax combined with azacitidine and voriconazole in elderly patients with acute myeloid leukemia

LI Zhiyuan[1], BIAN Tierong[2], LIU Qian[1], MA Tao[1], GUO Qulian[3], XING Hongyun[1]*
(*1. Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China; 2. Medical Molecular Laboratory Center, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To analyze the efficacy of low-dose venetoclax combined with azacitidine and voriconazole in elderly patients with acute myeloid leukemia(AML). ***Methods*** Clinical data of elderly AML patients hospitalized in the affiliated hospital of southwest medical university from June 2021 to June 2023 were collected. All patients completed 4 cycles of venetoclax combined with azacitidine. The efficacy and safety of different treatment schemes were compared. ***Results*** A total of 45 patients were enrolled, of which 12 patients were treated with standard dose of venetoclax＋azacitidine, and 33 patients were treated with low-dose venetoclax＋azacitidine＋voriconazole. In the low-dose group, 24 patients(72.7%) were evaluated as complete remission(CR) or CR with incomplete count recovery(CRi) after treatment.

收稿日期：2024-06-22；**修回日期：**2024-11-12
作者简介：李志远，主治医师，研究方向：血液学。
通信作者：邢宏运，博士，主任医师，研究方向：血液学。
基金项目：四川省科技计划项目(2022YFS0622-B3)

A total of 19 patients (57.6%) achieved negative response on minimal residual lesion (MRD). In the standard-dose group, 10 patients (83.3%) were assessed for CRi and 3 patients (25.0%) achieved MRD-negative response. In addition, patients with *SRSF2*, *BCOR*, *NPM1*, or *IDH1/2* gene mutations were observed to be more sensitive to treatment. The incidence of granulocytopenia, thrombocytopenia, elevated transaminase, electrolyte disturbance, anemia, hypoproteinemia and infection in low dose group was higher than that in standard dose group. Both the mean and median overall survival (OS) in the standard-dose group were significantly longer than those in the low-dose group. ***Conclusion*** In the treatment of elderly AML with low-dose venetoclax+azacitidine regimen, combined with voriconazole for antifungal therapy can increase the effective plasma concentration of venetoclax without increasing the CR/CRi rate. However, compared with the standard dose regimen, but treatment-related adverse events increased and OS was shortened.

Key words: venetoclax; acute myeloid leukemia; azacytidine; voriconazole

急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）是一种造血干细胞恶性克隆性疾病[1]，是最常见的成人急性白血病[2]，老年患者 AML 发病率高且预后差[3—4]。AML 患者发生侵袭性真菌病（invasive fungal disease，IFD）风险较高，在化疗的 AML 患者中尤为常见[5]。IFD 致死率较高，发生 IFD 的血液系统肿瘤患者接受治疗后的死亡率为 11.7%[6—7]。预防性抗真菌治疗可降低 IFD 发生风险，以及降低感染导致的死亡率和全因死亡率[8—9]。

维奈克拉是首个商业化的 B 淋巴细胞瘤（B-cell lymphoma，BCL）-2 基因抑制剂，其通过结合 BH3 结合位点以抑制 BCL-2，启动内源性细胞凋亡，发挥抗肿瘤作用[10]。临床多将维奈克拉联合阿扎胞苷作为 AML 一线治疗方案，有效性、安全性良好[11]，其中维奈克拉一日 400 mg 是联合治疗时的最佳剂量[12]。此外，因维奈克拉由细胞色素（cytochrome，CY）P450 3A4 途径代谢，强效 CYP3A 抑制剂如伏立康唑可增加维奈克拉血浆药物浓度，此时目标剂量应减至一日 100 mg[13]。本研究旨在明确老年 AML 患者预防性使用抗真菌药物预防 IFD 的有效性，以及对比标准剂量与低剂量维奈克拉治疗老年 AML 的效果，报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料收集

收集并回顾性分析 2021 年 6 月至 2023 年 6 月于西南医科大学附属医院住院接受治疗的 AML 患者的临床资料，所有患者患者符合《中国成人急性髓系白血病（非急性早幼粒细胞白血病）诊疗指南（2021 年版）》[14] 中 AML 的诊断标准。治疗方案通过西南医科大学附属医院伦理委员会审核批准（KY2021283），受试者入组前签署相关知情文件。排除缺少关键数据、中途退出治疗者。最终共计 45 例患者纳入本研究。

联用中、强效 CYP3A4 抑制剂时，需调整维奈克拉给药剂量，将病例分为低剂量维奈克拉给药组（下简称低剂量组）和标准维奈克拉给药组（下简称标准剂量组），最终低剂量组共 33 例，标准剂量组共 12 例。治疗前，收集年龄、性别、骨髓形态学及分子生物学特征信息。治疗后，评估疗效时收集骨髓形态学、微小残留病灶检查、血常规、基因突变、病原学检查等。

1.2 给药方案

标准剂量组：予维奈克拉（艾伯维医药贸易有限公司，100 mg/ 片，1212766）（D1 100 mg，D2 200 mg，D3 ～ D28 400 mg）＋阿扎胞苷（正大天晴药业集团股份有限公司，100 mg/ 支，240904129）（D1 ～ D7 75 mg/m，静脉滴注）。低剂量组：予维奈克拉（D1 20 mg，D2 50 mg，D3 ～ D28 100 mg）＋阿扎胞苷（D1 ～ D7 75 mg/m^2，静脉滴注），以及伏立康唑（Pfizer Italia S.r.l.，0.2g/ 片，002392065142）口服，

一日 2 次，每次 0.2 g。两组均以 28 d 为 1 个周期。

治疗 D7，以液相 - 串联质谱法检测维奈克拉血浆药物浓度，检测用药前后 5 h、用药后 6 h 维奈克拉血浆药物浓度。根据既往研究，认为当维奈克拉峰峰浓度≥ 1 000 ng/ml 时为有效[15]。若患者出现严重不良反应，则需相应减少维奈克拉剂量。疗程结束后，患者中性粒细胞计数提升至 1.0×10^9/L、血小板计数（platelet count，PLT）恢复至 100×10^9/L 以上，则开始进行下个疗程的阿扎胞苷联合维奈克拉治疗。如出现难以控制的活动性感染、脏器损伤等，则中止治疗。

1.3 疗效评估

经 4 个周期后，按《中国成人急性髓系白血病（非急性早幼粒细胞白血病）诊疗指南（2023 年版）》[16] 相关内容评估患者疗效。完全缓解（complete remission，CR）：骨髓原始细胞＜ 5%，原始细胞内不含 Auer 小体，无髓外白血病，外周血中性粒细胞绝对计数＞ 1.0×10^9/L，且 PLT ＞ 100×10^9/L。CR 伴血液学不完全恢复（complete remission with incomplete count recovery，CRi）：外周血中性粒细胞绝对计数 <1.0×10^9/L 或 PLT ＜ 100×10^9/L，其他满足 CR 标准。部分缓解（partial remission，PR）：化疗后骨髓原始细胞比例减少至少 50%，且下降至 5% ～ 25%，外周血细胞计数正常。未缓解（non-remission，NR）：诱导治疗后未获得 CR 或 PR。$R_{OR}=(N_{CR}+N_{CRi}+N_{PR})/N_{tot}\times100\%$，式中：$R_{OR}$ 为客观缓解率，N_{CR} 为完全缓解例数，N_{CRi} 为 CR 伴血液学不完全恢复例数，N_{PR} 为部分缓解例数，N_{tot} 为总例数。

1.4 观察指标

①骨髓细胞形态学：通过涂片制备、染色及显微镜观察，观察、计算并分析骨髓中各类血细胞数量、比例及形态变化。②微小残留病灶（minimal residual lesion，MRD）检测：采用流式细胞术检测。收集患者骨髓标本，使用 DxFLEX 流式分析仪，八色流式干粉试剂［白细胞分化抗原（cluster of differentiation，CD）38、CD13、CD33、CD117、CD34、CD10、CD45、人类白细胞Ⅱ类抗原］，建立前向角散射光 / 侧向角散射光散点图去除红细胞碎片，将骨髓中不同细胞群体分出，获得白血病细胞比例。MRD 阳性阈值为 0.1%。③药物浓度检测：高效液相色谱 - 质谱联用技术，液相色谱串联三重四极杆质谱仪（API 3200MD）以氘代同位素（Venetoclax-D8）为内标物，血浆样本经蛋白沉淀后直接对血浆中维奈克拉进行检测，记录维奈克拉和内标物峰面积比。通过制作标准曲线，根据待测样本中的维奈克拉峰面积 / 内标峰面积比值，即可计算出血浆中维奈克拉药物浓度。④不良反应：按照美国国家癌症研究中心常见不良反应分级与标准[17]，分析血液学不良反应，对≥ 3 级的不良反应进行分级与评估。真菌感染按照《血液病 / 恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则（第六次修订版）》[18] 进行评估。⑤通过电子病历系统、电话随访，随访截止时间为 2024 年 1 月 30 日。

1.5 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计学软件收集、处理上述数据，使用 Graph Prism 8 软件绘制统计图像。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，两组比较采用独立样本 t 检验；计数资料以 n(%) 表示，分类数据两组比较采用 C2 检验，等级资料、非正态分布数据两组间比较采用秩和检验；使用 Kaplan-Meier 进行生存分析，Log-rank 进行检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般特征

低剂量组中男性 18 例，女性 15 例，年龄（69.39±5.45）岁；标准剂量组中男性 5 例，女性 7 例，年龄（66.17±4.20）岁。两组年龄、性别、骨髓原始细胞比例等均无显著差异（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 治疗反应分析

低剂量组 24 例（72.73%）患者治疗后被评估为 CR/CRi，19 例（57.58%）患者治疗后获得 MRD 阴性缓解。标准剂量组 10 例（83.33%）患者治疗后被评估为 CR/CRi，3 例（25.00%）患者治疗后获得 MRD 阴性缓解。低剂量组 CR/CRi 率低于标准剂量组。MRD 转阴率标准剂量组低于低剂量组。两组形态学缓解程度、MRD 转阴率均无显著差异（$P > 0.05$），见表 2。

2.3 分子生物学特征

所有患者在治疗前完成骨髓分子生物学检查，对基因突变特征进行统计。对≥ 5 例的突变特征统计，发现伴 *SRSF2*、*BCOR*、*NPM1* 或 *IDH1/2* 突变的患者对治疗较敏感。

2.4 不良反应

对≥ 3 级的血液学不良反应进行分级与评估，血液学不良反应结果相似，组间无显著差异（$P > 0.05$），见表 3。

对患者感染情况进行统计，低剂量组 22 例（66.66%）患者发生细菌感染，标准剂量组 6 例（50.00%）发生感染，低剂量组感染发生率高于标准剂量组。统计分析真菌感染情况，低剂量组 2 例（6.06%）患者确诊 / 临床诊断 IFD，标准剂量组 1 例（8.33%）患者确诊 / 临床诊断 IFD。

2.5 生存分析

排除失访、死于其他事件或移植者，低剂量组实际随访 16 例，标准剂量组实际随访 8 例。生存分析得标准剂量组平均（19.33±3.44）个月，高于低剂量组的（13.63±2.69）个月。截止至随访时间，标准剂量组超过 50% 的研究对象仍未发生终点事件（死亡），低剂量组中位随访时间为 8 个月。Log-rank 检验组间无显著差异（$\chi^2 = 0.854$，$P > 0.05$）。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目		低剂量组（n=33）	标准剂量组（n=12）	χ^2/t值	P值
性别（男/女）/n（%）		18（54.55）/15（45.45）	5（41.67）/7（58.33）	0.585	0.445
年龄/岁		69.39±5.45	66.17±4.20	1.851	0.071
骨髓原始细胞比例/%		51.33±28.70	53.88±30.32	−0.260	0.796
危险分层/n（%）	预后良好	8（24.24）	3（25.00）	0.178	0.915
	预后中等	4（12.12）	2（16.67）		
	预后不良	21（63.64）	7（58.33）		
MRD/n（%）	阳性	12（36.36）	5（41.67）	0.001	0.982
	阴性	21（63.64）	7（58.33）		
基因突变种类数/n（%）	＜5个	17（51.52）	6（50.00）	0.008	0.928
	≥5个	16（48.48）	6（50.00）		

表 2 剂量与治疗反应分析

Table 2 Dose and response analysis

项目		低剂量组（n=33）	标准剂量组（n=12）	χ^2值	P值
缓解程度/n（%）	CR/CRi	24（72.73）	10（83.33）	0.759	0.552
	PR	4（12.12）	1（8.33）		
	NR	5（15.15）	1（8.33）		
MRD检测/n（%）	MRD阴性	19（57.58）	3（25.00）	3.737	0.053
	MRD阳性	14（42.42）	9（75.00）		

表 3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison of adverse reactions between the two groups

项目		低剂量组（n=33）	标准剂量组（n=12）	χ^2值	P值
血液学不良反应/n（%）	粒细胞缺乏	20（60.61）	5（41.67）	1.278	0.258
	贫血	17（51.52）	4（33.33）	1.169	0.280
	血小板减低	18（54.55）	5（41.67）	0.584	0.455
非血液学不良反应/n（%）	转氨酶增高	3（9.01）	0	–	0.533
	电解质代谢紊乱	12（36.36）	1（8.33）	2.139	0.144
	低蛋白血症	5（15.15）	0	–	0.303
	感染	22（66.66）	6（50.00）	0.452	0.502
	真菌感染	2（6.06）	1（8.33）	–	–

2.6 血浆药物浓度检测

在 D7 检测低剂量组用药前、用药后 5 h、用药后 6 h 的维奈克拉血浆药物浓度。结果显示，谷浓度平均 2 359 ng/ml，峰浓度平均 2 586 ng/ml。谷浓度 95% 置信区间（confidence interval，CI）为（2 359±296）ng/ml，峰浓度 95%CI 为（3 011±300）ng/ml。仅 1 例患者血浆药物浓度未达有效治疗浓度（谷浓度 405 ng/ml，峰浓度 907 ng/ml），该患者在首次治疗后未缓解，后因治疗外因素死亡退出，除该患者，其余患者血药浓度均满足治疗。

3 讨论

影响老年 AML 患者预后情况的因素复杂多样，包括合并症、诱导化疗期间并发症及耐受性差等，常导致早期治疗失败 [3—4,19]。研究 [20] 显示，接受诱导化疗的老年 AML 患者随年龄增加、体能评分降低，其 30 d 死亡风险升高。

本研究中，低剂量组和标准剂量组治疗后 CR/CRi 率、MRD 阴性缓解情况均无显著差异，与既往研究结论存在一致性。提示维奈克拉作为一种 BCL-2 抑制剂，其疗效可能不完全依赖于剂量绝对提升，而是与药物在体内的生物利用度、作用机制及患者个体差异等多因素密切相关。此外，低剂量组 MRD 转阴率显著优于标准剂量组（57.58% vs. 25.00%），故应重视 MRD 状态的监测与管理，其是预测 AML 患者长期生存的重要预后因素。研究 [21—22] 表明，维奈克拉联合去甲基化药物如阿扎胞苷治疗 AML 疗效和安全性良好，但仍需探索最佳剂量组合。

进一步分析显示，伴 *SRSF2*、*BCOR*、*NPM1* 或 *IDH1/2* 突变的患者 CR/CRi 率较高。研究 [23] 显示，*SRSF2*、*BCOR*、*NPM1* 或 *IDH1/2* 突变被证实对基于维奈克拉的治疗方案敏感。在老年 AML 患者中，伴 *NPM1* 突变者对维奈克拉治疗更敏感且预后更好，故认为维奈克拉是治疗伴 *NPM1* 突变亚组的首选药物。有学者提出，BCL-2 对 *IDH* 突变具有合成致死效应，故携带 *IDH* 突变的 AML 细胞对维奈克拉敏感 [24]，本研究亦体现出较高的 CR/CRi 率。

在安全性方面，低剂量组粒细胞缺乏、贫血、血小板减低、电解质紊乱、转氨酶增高、低蛋白血症发生率均高于标准剂量组，认为是部分患者维奈克拉血浆药物浓度过高导致。为预防如肿瘤溶解综合征等不良反应，应检测接受维奈克拉合并其他 CYP3A4 中强效抑制剂治疗患者的血浆药物浓度，并且对过高的血浆药物浓度进行干预。未来可继续扩大样本量，对高血浆药物浓度患者不良反应进行更深入的研究。此外，两组 IFD 发生率无明显统计学差异。预防性抗真菌治疗对血液肿瘤患者是获益的，国内外研究 [25—27] 均提示抗真菌初级预防可减少血液肿瘤患者 IFD 发生率、死亡率，缩短住院时间及减少住院费用。生存分析中，标准剂量组平均

(19.33±3.44) 个月，高于低剂量组的 (13.63±2.69) 个月，两组生存分析无显著差异。血浆药物浓度检测提示，低剂量给药方案能满足治疗所需有效血药浓度 (1 000 ng/ml)[22]。低剂量组仅 1 例血浆药物浓度未满足治疗所需，此患者在首次治疗后被评估为 CRi，后因治疗外原因死亡。进一步提示，伏立康唑给药下低剂量维奈克拉给药能满足治疗所需有效浓度，且低剂量组与标准剂量组的有效性、不良反应发生情况无显著差异。

4 结论

综上，基于伏立康唑抗真菌治疗，低剂量维奈克拉给药联合阿扎胞苷化疗方案对老年 AML 患者安全、有效，与标准剂量维奈克拉给药联合阿扎胞苷化疗方案相比，低剂量组形态学缓解率、MRD 转阴率无显著差异，IFD 发生率更低，血液学不良反应发生率更高，远期生存时间更短。此外，使用伏立康唑可使低剂量维奈克拉给药满足治疗所需血浆药物浓度。

参考文献：

[1] POLLYEA DA, ALTMAN JK, ASSI R, *et al*. Acute myeloid leukemia, version 3.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(5): 503-513.

[2] JULIUSSON G, ANTUNOVIC P, DEROLF A, *et al*. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry[J]. Blood, 2009, 113(18): 4179-4187.

[3] ESTEY EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and managemen[J]. Am J Hematol, 2013, 88(4): 318-327.

[4] AMADORI S, DEL PRINCIPE MI, VENDITTI A. Advances in the treatment of elderly and frail patients with acute myeloid leukemia[J]. Curr Opin Oncol, 2014, 26(6): 663-669.

[5] MELLINGHOFF SC, PANSE J, ALAKEL N, *et al*. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)[J]. Ann Hematol, 2018, 97(2): 197-207.

[6] CORNELY OA, MAERTENS J, WINSTON DJ, *et al*. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia[J]. N Engl J Med, 2007, 356(4): 348-359.

[7] SUN Y, HUANG H, CHEN J, *et al*. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China[J]. Tumour Biol, 2015, 36(2): 757-767.

[8] ETHIER MC, SCIENCE M, BEYENE J, *et al*. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Br J Cancer, 2012, 106(10): 1626-1637.

[9] ZHANG A, JOHNSON T, ABBOTT D, *et al*. Incidence of invasive fungal infections in patients with previously untreated acute myeloid leukemia receiving venetoclax and azacitidine[J]. Open Forum Infect Dis, 2022, 9(10): ofac486.

[10] PAN R, HOGDAL LJ, BENITO JM, *et al*. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia[J]. Cancer Discov, 2014, 4(3): 362-375.

[11] Agarwal S, Gopalakrishnan S, Mensing S, *et al*. Optimizing venetoclax dose in combination with low intensive therapies in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: an exposure-response analysis[J]. Hematol Oncol, 2019, 37(4): 464-473.

[12] LEVER JR, FERGASON-CANTRELL EA. Allosteric modulation of sigma receptors by BH3 mimetics ABT-737, ABT-263 (Navitoclax) and ABT-199 (Venetoclax)[J]. Pharmacol Res, 2019, 142: 87-100.

[13] AGARWAL SK, DINARDO CD, POTLURI J, *et al*. Management of venetoclax-posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: evaluation of dose adjustments[J]. Clin Ther, 2017, 39(2): 359-367.

[14] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(8): 617-623.

[15] 李可芯, 赵薇薇, 刘瑶, 等. 维奈克拉血药浓度监测在治疗急性髓系白血病中的价值及联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病的疗效与安全性分析[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(11): 812-816.

[16] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(9): 705-712.

[17] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, *et al*. Using the common terminology criteria for adverse events(CTCAE-Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr(Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92.

[18] 黄晓军, 孙于谦. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 754-763

[19] SALEM AH, DUNBAR M, AGARWAL SK. Pharmacokinetics of venetoclax in patients with 17p deletion chronic lymphocytic leukemia[J]. Anticancer Drugs, 2017, 28(8): 911-914.

[20] 周立涛. 阿扎胞苷联合HAG或半量HAG方案治疗老年急性髓系白血病的临床效果[J]. 中国医药科学, 2022, 12(18): 147-151.

[21] APPELBAUM FR, GUNDACKER H, HEAD DR, *et al*. Age and acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2006, 107(9): 3481-3485.

[22] LEVITZ D, SAUNTHARARAJAH Y, FEDOROV K, *et al*. A metabolically optimized, noncytotoxic low-dose weekly decitabine/venetoclax in MDS and AML[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(15): 2774-2780.

[23] 米瑞华, 陈琳, 王琳, 等. 以维奈克拉为基础的方案治疗伴t(8; 21)的急性髓系白血病12例疗效及安全性回顾性分析[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(6): 501-504.

[24] CHYLA B, DAVER N, DOYLE K, *et al*. Genetic biomarkers of sensitivity and resistance to venetoclax monotherapy in patients with relapsed acute myeloid leukemia[J]. Am J Hematol, 2018, 93(8): E202-E205.

[25] DINARDO CD, TIONG IS, QUAGLIERI A, *et al*. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML[J]. Blood, 2020, 135(11): 791-803.

[26] ZARNEGAR-LUMLEY SARA, ALONZO TODD A, GERBING ROBERT B, *et al*. Characteristics and prognostic impact of IDH mutations in AML: a COG, SWOG, and ECOG analysis[J]. Blood Adv, 2023, 7(19): 5941-5953.

[27] 吕海容, 邓琦, 李玉明 等. 急性白血病患者应用抗真菌药物预防侵袭性真菌病的疗效与安全性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(7): 1533-1535.

(编辑：虞 瑛)